

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N° 424

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

# De l'Action de l'Adrénaline

Sur la pression sanguine

Suivant le mode d'administration

PAR

Le Docteur André GONDAL

Externe des Hopitaux de Paris

*Président* : M. le Professeur P. CARNOT

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI<sup>e</sup> Arr.)

1920



424

**THÈSE**  
**POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1920

# THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## De l'Action de l'Adrénaline

Sur la pression sanguine

Suivant le mode d'administration



PAR

**Le Docteur André GONDAL**

Externe des Hopitaux de Paris

---

*Président* : M. le Professeur P. CARNOT

---

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

**OLLIER-HENRY**

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI<sup>e</sup> Arr.)

---

1920

# FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS

|                                                                    |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>Doyen</b> .....                                                 |                | M. ROGER       |
| <b>Professeurs</b> .....                                           |                | MM.            |
| Anatomie.....                                                      |                | NICOLAS        |
| Anatomie médico-chirurgicale.....                                  |                | CUNEO          |
| Physiologie.....                                                   |                | CH. RICHET     |
| Physique médicale.....                                             |                | WEISS          |
| Chimie organique et chimie générale.....                           |                | DEGREZ         |
| Bactériologie.....                                                 |                | BEZANÇON       |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....                  |                | N.             |
| Pathologie et Thérapeutique générales.....                         |                | ACHARD         |
| Pathologie médicale.....                                           | {              | N.             |
| Pathologie chirurgicale.....                                       |                | TESSIER        |
| Anatomie pathologique.....                                         |                | LETULLE        |
| Histologie.....                                                    |                | PRENANT        |
| Opérations et appareils.....                                       |                | N.             |
| Pharmacologie et matière médicale.....                             |                | POUCHET        |
| Thérapeutique.....                                                 |                | CARNOT         |
| Hygiène.....                                                       |                | Léon BERNARD   |
| Médecine légale.....                                               |                | N.             |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....                    |                | MÉNÉTRIÉR      |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                          |                | ROGER          |
|                                                                    |                | DEBOVE         |
|                                                                    |                | WIDAL          |
|                                                                    |                | GILBERT        |
|                                                                    |                | CHAUFFARD      |
| Clinique médicale.....                                             |                | HUTINEL-MARFAN |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                    |                | DUPRÉ          |
| Maladies des enfants.....                                          |                | JEANSELME      |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale..... |                | PIERRE MARIE   |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....               |                | TEISSIER       |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                      |                | PIERRE DELBET  |
| Clinique des maladies contagieuses.....                            |                | QUENU          |
|                                                                    |                | LEJARS         |
| Clinique chirurgicale.....                                         |                | HARTMANN       |
|                                                                    |                | DE LA PERSONNE |
|                                                                    |                | LEGUEU         |
|                                                                    |                | BAR            |
| Clinique ophtalmologique.....                                      |                | COUVELAIRE     |
| Clinique des maladies des voies urinaires.....                     |                | N.             |
|                                                                    |                | N.             |
| Clinique d'accouchements.....                                      |                | N.             |
|                                                                    |                | A. ROBIN       |
| Clinique gynécologique.....                                        |                |                |
| Clinique chirurgicale infantine.....                               |                |                |
| Clinique thérapeutique.....                                        |                |                |
| <b>Agrégés en exercice</b>                                         |                |                |
| MM.                                                                |                |                |
| ALGLAVE                                                            | JOUSSET ANDRÉ  | MAILLARD       |
| BRANCA                                                             | LABBÉ HENRI    | MOCQUOT        |
| CAMUS                                                              | LAIGNEL-LAVAS- | MULON          |
| CASTAIGNE                                                          | TINE           | NICLOUX        |
| CHAMPY                                                             | LANGLOIS       | NOBECOURT      |
| CHEVASSU                                                           | LECENE         | OKINCZYC       |
| DESMAREST                                                          | LEMIERRE       | OMBREDANNE     |
| GOUGEROT                                                           | LENORMANT      | RATHERY        |
| GREGOIRE                                                           | LEQUEUX        | RETERER        |
| GUENIOT                                                            | LEREBoulLET    | RIBIERRE       |
| GUILLAIN                                                           | LERI           | RICHAUD        |
| JEANNIN                                                            | LOEPER         | ROUSSY         |
|                                                                    |                | ROUVIERE       |
|                                                                    |                | SCHWARTZ       |
|                                                                    |                | SICARD         |
|                                                                    |                | TANON          |
|                                                                    |                | TERRIEN        |
|                                                                    |                | TIFFENEAU      |
|                                                                    |                | VILLARET       |
|                                                                    |                | ZIMMERN        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE.

A MA SOEUR.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE, I. L. GONDAL.

*Supérieur de l'Ecole de Théologie de Toulouse.*

MEIS ET AMICIS.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

MM. Professeur QUÉNU,  
Docteur MOSNY (*in memoriam*),  
Docteur LAUNOY (*in memoriam*),  
Professeur agrégé RIEFFEL,  
Professeur LETULLE,  
Docteur THIBIERGE,  
Docteur TALAMON,  
Docteur LEPAGE (*in memoriam*).  
Docteur HARVIER,  
Professeur P. CARNOT.

Au Docteur J. AYRIGNAC

en reconnaissance de ses bons conseils  
et des nombreuses marques d'amitié qu'il  
nous a manifestées.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR, P. CARNOT.

*Chevalier de la légion d'honneur.*

*Officier de l'instruction publique.*

En reconnaissance de l'enseignement qu'il  
nous a donné et de l'honneur qu'il nous  
a fait en acceptant la présidence de notre  
thèse.



## AVANT-PROPOS

---

Du jour où les physiologistes découvrirent les propriétés si extraordinaires de l'extrait de glandes surrénales et de l'adrénaline, l'étude de la tension artérielle passionna d'autant plus les chercheurs que ceux-ci se trouvèrent en possession d'un instrument puissant qui devait leur permettre non seulement d'observer un important phénomène biologique mais encore d'intervenir dans son développement. Dans les nombreux travaux qui ont été produits sur ce sujet depuis plus de vingt ans, nous avons été frappés de ce fait que si l'expérimentation fondamentale des propriétés sphymogénétiques de l'adrénaline avait donné des résultats précis et incontestables, il n'en était pas tout à fait de même en ce qui concernait l'application à la clinique par des modes d'administration autres que les injections intra-veineuses.

C'est à l'étude de ces constatations de pratique médicale que nous nous sommes attachés. Nous avons été inspiré et soutenu dans ce travail par notre maître M. le Professeur P. Carnot qui a bien voulu nous faire profiter

de ses conseils bienveillants et de sa profonde expérience.  
Nous sommes heureux de lui en témoigner ici tous nos hommages de reconnaissance.

## Action sphygmogénétique de l'adrénaline

---

Oliver et Schäffer en 1895 et presque à la même époque Cybulsky et Scymonowicz découvrirent les propriétés hypertensives de l'extrait de glandes surrénales. En 1897, Langlois en étudia également l'action et dès lors beaucoup d'autres auteurs parmi lesquels Fürth, Abel et Crawford s'appliquèrent à rechercher et à isoler la substance douée d'une action si remarquable et qui reçut tour à tour les appellations de sphygmogénine, de suprarénine, d'épinephrine. C'est en 1901 que Takamine et Aldrich, presque en même temps, y parvinrent et présentèrent sous une forme bien définie un produit qu'ils pensaient être le principe actif des glandes surrénales et que Takamine nomma l'adrénaline. Ce fut le point de départ d'une série ininterrompue d'études facilitées par l'élimination de tout ce qui dans l'extrait de glandes surrénales pouvait troubler les observations précises.

Les propriétés hypertensives de l'adrénaline ne furent peut-être pas d'ailleurs celles qui frappèrent le plus l'imagination à ce moment-là ; voilà pourquoi un peu plus tard se plaçant à un point de vue un peu différent quoique voisin, Lermoyez annonçait avec quelque solennité : « En 1901, sans

« grand bruit, nous est arrivé d'Amérique par Bordeaux,  
« un médicament pourvu d'une qualité bizarre. Il a la pro-  
« priété de suspendre momentanément la circulation dans  
« dans les régions qu'il touche sans les altérer. Il se nomme  
« l'adrénaline, d'un nom qu'il faut aujourd'hui répéter par  
« deux fois, que demain tout le monde dira... J'ai seulement  
« aujourd'hui voulu frapper l'un des trois coups qui ont cou-  
« tume de fixer l'attention sur ce qui va se passer. » Sans  
nous arrêter à l'action hœmostatique de ce médicament nous  
nous attacherons plus particulièrement à l'étude de son effet  
sur la tension artérielle. Aussi bien le pouvoir vaso-constric-  
teur de l'adrénaline est-il la manifestation primordiale qui  
régit à la fois l'hœmostase et l'hypertension.

Si l'on injecte dans la veine une dose de 0 gr., 000016  
d'adrénaline par kilogramme d'animal on voit la pression  
artérielle monter de plusieurs centimètres de mercure après  
3 ou 4 secondes. La courbe d'ascension est assez brusque  
et atteint son maximum vers la 45<sup>me</sup> seconde ; on a alors  
un plateau de 30 secondes environ puis la descente s'opère  
et à la fin de la troisième minute on est revenu au point ini-  
tial. En même temps, on constate l'augmentation de l'énergie  
cardiaque et un ralentissement des bruits du cœur. Ensuite  
on peut observer une hypotension allant jusqu'à 7 cm de mer-  
cure et durant de 1 à 4 minutes. Cette hypotension n'est pas  
un phénomène spécial à l'adrénaline mais reste dans le cadre  
de la physiologie générale. Hill et Holtzmann ont observé  
que chez des jeunes gens qui présentaient de l'égalité de la  
tension, un exercice musculaire donnait d'abord une hyper-  
tension notable, puis la pression non seulement revenait à

son point de départ mais encore descendait nettement au-dessous.

Bref hypertension s'accompagnant de bradycardie pendant 3 ou 4 minutes puis hypotension, voilà l'effet obtenu d'une façon constante par l'injection intra-veineuse d'une dose déterminée d'adrénaline.

Le mécanisme de cette action est intimement lié à la vaso-constriction. Ce dernier phénomène est facile à constater quand on injecte de l'adrénaline sous la peau de l'oreille d'un lapin par exemple. L'oreille blanchit au point que par transparence on ne distingue plus les vaisseaux très visibles avant l'opération. La vaso-constriction s'exerce également sur les muqueuses. C'est ce qui a permis à Lermoyez de surnommer l'adrénaline « l'alcaloïde de la bande d'Esmarch ». Cette vaso-constriction particulièrement marquée sur les vaisseaux périphériques augmente immédiatement la résistance à la circulation ce qui nécessite de la part du cœur, un redoublement d'énergie ; l'hypertension en résulte.

Comment se produit la vaso-constriction ? Cybulsky en cherchait la cause dans l'excitation des centres vaso-moteurs. Cette interprétation n'a pas été admise par Josué et d'autres auteurs qui démontrèrent que la vaso-constriction se produisait malgré la destruction des centres nerveux ; ils en déduisirent l'origine périphérique du spasme vasculaire, l'adrénaline agissant directement d'après eux sur les fibres musculaires des artères. Plus récemment enfin, on prétend que l'adrénaline agirait non pas sur le système nerveux central, ni sur le tissu musculaire lui-même mais sur un tissu intermédiaire, le « neuro-muscular junction tissue » de Brodie

et Dixon. Il s'agirait, en somme, d'une excitation des terminaisons sympathiques.

Le pouvoir de l'adrénaline ne se limite pas à la circulation générale ; on l'observe également sur le cœur et la petite circulation.

Nous avons déjà vu que le rythme cardiaque était influencé au moment où se manifestait l'hypertension. L'adrénaline peut aussi exciter directement les fibres cardiaques. Crille en Amérique, par une très intéressante expérience, a montré que chez un chien mort depuis un quart d'heure par asphyxie ou électrocution, le cœur se remettait à battre à la suite d'une injection d'adrénaline dans une veine jugulaire. Chez l'homme aussi des observations ont été faites plus récemment. Lœper en particulier en 1918, examinant à la radioscopie des sujets après une injection de 1 milligramme d'adrénaline, observait des modifications peu sensibles chez les normaux alors que chez les mitraux et moins constamment chez les aortiques se produisait un élargissement de l'aire cardiaque traduisant une dilatation ventriculaire. Dans ces cas-là, le cœur manquait de la force nécessaire pour vaincre la résistance périphérique créée par la vaso-constriction. Cette méthode a même été proposée pour l'examen de la capacité fonctionnelle du cœur.

Il nous faut signaler l'action paradoxale observée sur les artères coronaires. Langendorff, le premier, montra qu'au lieu de se contracter les coronaires se dilataient sous l'influence de l'adrénaline. Cela ne fut pas sans intriguer et Markwalder et Starling émirent l'opinion que ce phénomène

était dû à la présence dans ces artères d'une forte majorité de filets nerveux vaso-dilatateurs.

L'effet obtenu sur la circulation générale provoqua aussi quelque étonnement. Les uns furent témoins d'une vaso-constriction manifeste, les autres de vaso-dilatation. Brodie et Dixon, Plumier, Fühner et Starling émirent à ce sujet des hypothèses aussi contradictoires que les faits observés. En réalité Langlois et Desbouis, par une observation plus serrée, expliquèrent ces étrangetés en montrant que la question de dose était capitale : à très faible dose l'adrénaline augmente le débit pulmonaire et semble bien être vaso-dilatatrice ; à dose plus forte au contraire elle ralentit le cours du sang dans les vaisseaux pulmonaires par vaso-constriction.

Aussi bien la quantité d'adrénaline employée a son importance en ce qui concerne la circulation générale comme la circulation pulmonaire. Différents auteurs ont essayé de fixer les doses minima agissant sur la tension artérielle. D'après Batelli 0 millig., 000125 d'adrénaline ne donne aucun résultat une dose double soit 0 millig., 000250 donne d'une façon inconstante une élévation de 1 centimètre pendant 10 secondes au plus. Il faut arriver à la dose de 1 millième de milligramme pour obtenir une élévation constante et appréciable de 2 à 4 centimètres pendant 30 secondes.

L'hypotension déjà signalée dans la circulation pulmonaire peut se reproduire suivant les mêmes conditions dans la circulation générale. Moore et Purinton constatarent parfois l'action dépressive de l'adrénaline. Cannon et Lyman en 1913 observèrent le même fait en ces termes : « L'action hypotensive « de l'adrénaline est nette lorsqu'on injecte chez le chat 1 à

« 5<sup>me</sup> d'une solution au 100000<sup>e</sup> à une vitesse de 0,2 par seconde ; la même injection faite deux fois plus vite donne  
« de l'hypertension, l'hypotension serait due à la vasodilatation de la région du grand splanchnique. » Nous savions déjà que les extraits de glandes surrénales contiennent des substances hypotensives et en particulier des pigments noirs bien étudiés par Roger puis par Lucien et Parisot et ensuite par Studzisky. On pourrait se montrer surpris a priori de voir également l'inversion des effets produits par l'adrénaline qui est une substance moins complexe et bien définie. En thérapeutique pourtant cette propriété physiologique n'a rien d'exceptionnel ; ne voit-on pas des hypnotiques par exemple produire de l'excitation à de faibles doses ?

Les résultats expérimentaux peuvent varier aussi suivant le sujet, son espèce, son âge, son poids. La température de l'adrénaline même serait capable de modifier dans une certaine mesure l'effet obtenu.

Svetchnikoff admet que l'action hypertensine faiblit quand le degré de température de la solution augmente ; on observerait même une vaso-dilatation entre 41° et 45°.

Y-a-t-il un effet cumulatif du médicament ? Il ne le semble pas et en général des injections intra-veineuses successives faites à 10 minutes d'intervalle donnent une hypertension à peu près constante et dont les effets ne s'additionnent point. Carnot et Josserand citent pourtant un fait assez troublant bien que les conditions de l'expérience soient un peu spéciales : « Dans le bout périphérique de l'artère carotide, l'injection traversant en partie les centres nerveux, la dose de 0 gr., 000016 par kilogramme ne détermine qu'une légère

ascension de 1/2 centimètre de mercure. Une dose double injectée chez le même chien après 10 minutes détermine par contre une ascension de 11 cm 5. Enfin une troisième injection cumulative semblable à la première et faite 7 minutes après la seconde détermine une élévation de 8 cm 5 alors qu'au début la dose était inefficace. » Ces résultats sont assez difficiles à interpréter.

Pour compléter l'exposé succinct de l'effet de l'adrénaline sur les vaisseaux, nous mentionnerons l'athérome artériel observé par Josué en 1903. Dans une communication retentissante à la Société de biologie cet auteur rapporte avoir constaté, à la suite d'injections intra-veineuses d'adrénaline répétées chez le lapin, des plaques très nettes d'athérome de l'aorte, en même temps que la dilatation des cavités du cœur. Il ajoute, il est vrai, qu'il n'a jamais observé semblables lésions aortiques à la suite d'injections sous-cutanées. Ces données ont été confirmées.

En étudiant l'action sphymogénétique de l'adrénaline on est frappé de sa fugacité. Nous avons vu que le temps de l'hypertension à la suite d'une injection intra-veineuse ne dépasse guère 4 minutes. Si l'on recherche le médicament dans le sang quelques instants après, on ne le retrouve plus. Avec d'autres physiologistes, Camus et Langlois en 1900 remarquent que l'injection de sang de la veine capsulaire d'un chien ne provoque une hypertension notable que si la quantité de sang est suffisante (5 cmc) et l'opération assez rapide (5 à 15 secondes). Si l'injection est faite en 60 secondes, on n'obtient aucune hypertension même passagère. Ce qui, dès cette publication, indiquait que la substance

sécritée par les capsules surrénales se détruisait assez vite dans le sang, les doses fortes et rapides ayant seules de l'efficacité. De Vos et Kochman de Gand observent de leur côté qu'on ne trouve plus de trace d'adrénaline dans le sang chez le lapin, 10 minutes après l'injection d'une dose mortelle et 3 minutes après l'injection d'une dose minima active. Par quel procédé s'opère cette destruction ? Langlois après Cybulsky ayant fait des expériences sur des animaux à sang froid réchauffés et sur des animaux à sang chaud retirois conclut que l'extrait de capsules surrénales doit être détruit par oxydation. De son côté, Batelli considère que l'adrénaline se transforme en oxyadrénaline, surtout en milieu alcalin. Ces faits sont confirmés par Hertshmer qui, par des injections de petites quantités d'acide chlorhydrique dans le sang augmente la durée de l'action de l'adrénaline.

Deux tissus interviennent particulièrement dans la destruction de l'adrénaline : le tissu hépatique et le tissu musculaire. Langlois et Athanasii avaient déjà montré qu'en réalisant la suppression fonctionnelle du foie l'effet hypertenseur de l'extrait de capsules surrénales était prolongé. Carnot et Jossierand injectant de l'adrénaline dans une veine mésentérique, c'est-à-dire dans le système porte, n'ont constaté aucun changement de tension artérielle alors que l'effet hypertenseur était normal si l'on faisait l'injection dans une veine périphérique. Ces mêmes auteurs ont démontré aussi le rôle destructeur du muscle et surtout du muscle fatigué ; le médicament introduit dans une artère musculaire produisant une hypertension nettement inférieure à celle que donne une injection intra-veineuse.

## Action de l'adrénaline suivant la voie d'administration

---

Après avoir examiné les effets différents obtenus par des injections intra-veineuses d'adrénaline suivant les doses employées et la rapidité, il nous faut voir ce que produit ce médicament introduit dans l'organisme par d'autres voies. Car si la voie intra-veineuse est la plus directe et la plus rigoureuse, au moins pour l'expérimentation, elle n'est pas sans présenter des inconvénients très sérieux dans la pratique médicale ; c'est pourquoi si elle n'a pas été complètement rejetée, elle a cédé le pas à d'autres procédés fournis par la thérapeutique. Mais connaissant l'action si éphémère de l'adrénaline et sa fragilité, quels résultats pouvons-nous en espérer par des moyens moins brutaux et plus lents ? Nous ne considérerons ici que les voies d'administration les plus courantes, ajoutant quelques observations personnelles aux connaissances déjà généralement admises.

Il n'est peut-être pas inutile de présenter tout d'abord quelques réflexions concernant la tension artérielle et la manière de l'évaluer. Chez l'animal il est facile d'utiliser un tube de mercure mis directement en rapport avec l'artère et indi-

quant d'une façon très simple la pression obtenue. Chez l'homme on a été obligé d'employer des appareils plus compliqués et aux données moins claires. Après avoir commencé nos observations personnelles avec l'oscillomètre de Pachon, nous nous sommes arrêtés à l'usage de l'appareil de Vaquez et Laubry qui nous a semblé plus précis pour l'évaluation de la maxima et même de la minima.

La région où l'on applique l'appareil est intéressante à considérer ; du bras droit au bras gauche, chez un même sujet, nous avons plusieurs fois observé des différences de pression très sensibles. De même la position du malade peut faire varier les résultats. Pron a constaté que la position debout donne une tension plus élevée, dans la plupart des cas, que la station couchée ; cela n'est pourtant pas absolument constant ; sur 50 sujets, 38 ont donné lieu à ces conclusions ; les autres ont été ou bien non influencés ou bien la pression maxima seule et la minima seule étaient élevées ; chez 6 la maxima a été plus forte dans le décubitus.

Il faut tenir compte également des modifications apportées par les actes physiologiques normaux. Nous savons en effet l'influence que peuvent avoir sur la tension, l'état de veille ou de sommeil, la digestion, l'exercice musculaire, le travail intellectuel, les émotions, les excitations sensorielles diverses. Sans causes appréciables Josué et Godlewsky ont même trouvé des différences d'un jour à l'autre, voire dans la même journée, chez certains sujets normaux ou hypertendus. En examinant personnellement la tension de nos malades pendant plusieurs jours avant de leur donner de l'adrénaline, nous avons pu constater que quelques-uns

étaient constants alors que d'autres présentaient une instabilité dont il était difficile de trouver les raisons. Aussi bien est-il probable que des causes multiples agissent sur la tension en provoquant simultanément une hypersécrétion de l'adrénaline comme Cannon, La Paz, Crille et Hoskins l'ont remarqué pour les impressions violentes.

Voilà pourquoi, dans nos examens, nous nous sommes servis toujours du même appareil, étudiant pendant plusieurs jours, autant que possible, la tension de nos sujets et les variations qui auraient pu se produire en dehors de l'influence de l'adrénaline. Nos expériences ont été faites toujours aux mêmes heures, au même intervalle des repas, dans le décubitus et au même bras. Nous avons employé toujours la même dose de 1 milligr. d'adrénaline Clin en solution au millième pour que la différence éventuelle des résultats ne puisse être attribuée qu'au mode d'emploi. Ajoutons que la plupart du temps chaque malade était soumis successivement aux diverses voies d'administration de l'adrénaline et que nous avons fait toutes les observations nous-mêmes pour éliminer les différences d'interprétation qui peuvent se produire d'un observateur à l'autre. Enfin nos sujets étaient pris dans des catégories variées de malades présentant en général de l'hypotension ou une tension normale.

Après avoir rendu compte de l'action hypertensive des extraits de capsules surrénales injectées dans les veines, Langlois en 1897 disait déjà : « En ingestion l'extrait de capsules surrénales ne produit aucun effet. » Rénou et Louste moins affirmatifs obtiennent une augmentation de 10 à 20 millimètres de mercure au Potain avec XV à XX gouttes.

d'adrénaline dans l'estomac chez un tuberculeux, alors que 10 jours consécutifs de traitement chez un basedowien ne donnèrent rien. La plupart des observateurs prétendent que l'adrénaline donnée par la bouche ne possède ni effets toxiques ni effets physiologiques aux doses habituelles. Lesné et Dreyfus donnèrent à des lapins par la voie gastrique, des doses doubles de celles qui étaient toujours mortelles par injections hypodermiques ; ils n'obtinent aucun résultat les animaux n'ayant ressenti aucun malaise et ayant pris leur repas dans la journée comme d'habitude. N'est-il pas frappant aussi, le cas rapporté par Grasset, de ce gargon de pharmacie qui voulant attenter à ses jours avala 35 milligrammes d'adrénaline et qui en guérit fort bien, n'ayant été sérieusement incommodé que plusieurs heures après ? Josué dit aussi avoir introduit dans l'intestin grêle d'un lapin de 2 kgr. des doses énormes de 5 à 7 milligrammes sans aucun effet toxique.

Ces diverses observations l'ont surtout état de la toxicité du médicament mais il y a tout lieu de croire que les effets physiologiques marchent de pair et que si la pression n'était augmentée, ce n'était que moyennant de très fortes doses qui dépassaient de beaucoup les limites permises en pratique médicale.

D'autre part Lesné et Dreyfus ont montré par d'intéressantes expériences que les solutions d'adrénaline soumises à la digestion peptique et pancréatique, avaient conservé leurs propriétés hypertensives.

Ce n'est donc pas au passage dans l'estomac et dans l'intestin que la substance serait détruite, mais plutôt par le foie,

ce qui ne ferait que confirmer les constatations antérieures de Carnot et Josséraud.

Nous avons donné à des malades sans fièvre, présentant des affections diverses ou en état de convalescence, un milligramme d'adrénaline par la bouche. La tension était prise au Vaquez immédiatement avant l'ingestion puis au bout de 5 minutes, 1/4 d'heure, 1/2 heure, 1 heure, 2 heures. Sur 15 essais, 12 ont été entièrement négatifs ; 2 ont donné une légère hypertension de 1 cm de mercure après 30 minutes chez l'un, après une heure chez l'autre. Enfin chez une femme de 34 ans en convalescence d'encéphalite myoclonique et présentant une tension stable nous avons observé une hypotension allant jusqu'à 1 cm 5 et portant principalement sur la pression maxima.

|                                                              |      | Max. | Mn.    |
|--------------------------------------------------------------|------|------|--------|
| Tension initiale .....                                       |      | 14   | — 10,5 |
| 5 minutes après ingestion de 1 millig.<br>d'adrénaline ..... |      | 13,5 | — 10   |
| 15 minutes                                                   | idem | 13   | — 10   |
| 30 minutes                                                   | idem | 12,5 | — 10   |
| 1 heure                                                      | idem | 13   | — 10,5 |
| 2 heures                                                     | idem | 13   | — 10   |

En somme, dans la majorité des cas, nous pouvons dire que l'adrénaline en ingestion ne donne aucun résultat. Quel-

quefois il peut se produire une hypertension dont la netteté est discutable ; plus rarement encore, on peut observer de l'hypotension par similitude avec les observations expérimentales de Cannon et Lyman étudiant les doses faibles.

Par la voie rectale, les résultats auraient été trouvés quelque peu différents. Nombre d'auteurs semblent admettre que les effets toxiques et physiologiques de l'adrénaline sont un peu plus marqués que dans l'ingestion. Lesné et Dreyfus même s'en étonnent : « L'adrénaline, écrivent-ils en 1913, possède donc cette particularité remarquable d'être dépourvue de toxicité et probablement aussi d'action thérapeutique lorsqu'on l'introduit dans l'estomac et dans l'intestin grêle, de garder au contraire toutes ses propriétés lorsqu'on l'introduit dans le rectum, sans que nous puissions en donner à l'heure actuelle une explication suffisante. » On a prétendu que les anastomoses des veines hémorroïdales avec la veine cave, permettant à l'adrénaline de ne pas passer par le foie, pouvaient expliquer cette particularité.

Nos expériences personnelles sont loin de nous avoir donné les mêmes résultats. Dans aucun cas en effet, nous n'avons noté une hypertension suffisamment marquée pour être autorisé à la mettre sur le compte de l'adrénaline. Nous estimons qu'avec nos méthodes d'investigation les différences de  $\frac{1}{2}$  centimètre de mercure observées restent dans les limites des causes d'erreur. Il est à remarquer que ces résultats négatifs ont été constatés sur des sujets dont quelques-uns avaient réagi avec d'autres modes d'administration.

Les injections hypodermiques sont pratiquement très em-

ployées pour donner de l'adrénaline aux malades. Les résultats en sont très inconstants et la plupart des auteurs concluent à l'inefficacité de ce médicament ainsi administré. Langlois émettait déjà cet avis en 1897, pour les extraits de glandes surrénales. Carnot et Josserand sont assez catégoriques : « Après injections sous-cutanées de doses considérables allant jusqu'à  $\frac{1}{2}$  milligramme par kilog, nous n'avons généralement observé aucune élévation de pression; dans un seul cas, une injection sous-cutanée de 5 milligrammes à un chien de 20 kilogs nous a donné une légère élévation de pression (2 cm. de mercure)... l'adrénaline est cependant absorbée et si elle n'agit pas sur la pression ni sur la vaso-constriction, elle exerce à ces doses une action toxique... »

Agissant sur des malades atteints d'hoemoptysies, Souques et Morel font des constatations assez variables et n'en cachent pas l'inconstance : « Bref, on peut dire, écrivent-ils, que souvent l'adrénaline diminue la fréquence du pouls et élève la pression artérielle chez des sujets non hoemoptysiques ; mais nous devons ajouter comme correctif que cette action ne nous a semblé ni constante ni très marquée. »

Un addisonnien de Teissier et Schoeffler ayant été traité par des injections hypodermiques de  $\frac{1}{2}$  à 1 milligramme d'adrénaline, ne présenta aucun signe d'intoxication ni aucun mouvement de la tension ; celle-ci était prise toutes les heures. D'autre part, Boy-Teissier communique les résultats nettement positifs obtenus par cette méthode chez un hypotendu asystolique. Les résultats auraient été constants dans plusieurs expériences chez le même malade.

Nos essais personnels sont loin aussi de nous avoir donné des effets uniformes. Injectant sous la peau 1 milligramme d'adrénaline en une seule fois nous n'avons observé dans plus de la moitié des cas aucune modification de la tension artérielle. Deux fois nous obtinmes dans l'heure qui suivit l'injection une hypertension légère ne dépassant pas 1 cm. 5. Chez un tuberculeux pourtant nous pûmes constater une augmentation très notable de la tension. Celle-ci partant de 12,5 maxima, monta à 13,5, cinq minutes après l'injection et atteignit au bout d'une heure son maximum 16 cm. Elle était revenue au chiffre initial 4 heures après.

Enfin nous devons citer l'observation d'une femme de 50 ans qui manifesta non seulement une forte réaction hypertensive mais qui présenta de plus des phénomènes toxiques.

| Tension initiale.       | Mx. 15 | Mn. 9 |
|-------------------------|--------|-------|
| 2 minutes après inject. | 20     | 10    |
| 15   »   »              | 17,5   | 10    |
| 30   »   »              | 18,5   | 10    |
| 1 heure   »             | 21     | 10    |
| 1 h. 30   »             | 18     | 10    |

A remarquer la stabilité presque absolue à la minima, pendant que la maxima était notablement modifiée. Une demi-heure après l'injection, la malade fut fort étonnée de ressentir des secousses régulières et assez violentes dans les jambes et dans la paroi abdominale. Ces crises convulsives, d'abord intermittentes, devinrent presque permanentes, s'étendirent à tout le corps et à la tête s'accompagnant de dyspnée et par moments de fixité du regard. Deux heures et demie environ après le début, tous ces accidents avaient disparu; malheureusement il ne nous a pas été possible de constater si la tension revint en même temps à son niveau initial.

Il ne semble pas qu'on doive attribuer cette évolution à l'émotivité, la malade ayant été très calme dans de nombreux examens de sa tension pratiqués les jours précédents, et la piqûre n'ayant pas été particulièrement douloureuse. Peut-être conviendrait-il dans ce cas d'émettre l'hypothèse qu'une partie de la solution aurait passé directement dans un petit vaisseau ce qui aurait donné les résultats brutaux d'une injection intra-veineuse. Des constatations semblables avaient déjà été faites par Carnot et Josserand, au cours d'injections intraparenchymateuses d'adrénaline.

A la suite de nombreux auteurs, nous avons observé que les injections hypodermiques étaient souvent douloureuses mais avec des différences sensibles suivant les sujets. Aucun cas de sphacèle ne s'est produit. La pâleur des téguments au lieu de l'injection montre que la vaso-constriction locale est assez marquée et cela peut expliquer en grande partie l'inefficacité fréquente du médicament sur la tension générale.

Sergent écrit en effet : « L'action locale ne fait pas défaut lorsque l'adrénaline est introduite dans l'organisme par la voie sous-cutanée ; c'est elle qui provoque l'anémie locale passagère accompagnée parfois de douleurs assez vives dans les instants qui suivent la vaso-constriction et marquent la reprise de la circulation capillaire et même la phase réactionnelle vaso-dilatatrice... Mais la réaction locale en pareil cas n'est qu'un moment de l'action médicamenteuse ; et la masse liquide injectée, dont la plus grande partie reste inopérante dans la production de la phase locale vaso-constrictive, devient ensuite opérante

quant à l'influence générale qu'elle est destinée à exercer et cela par la raison même qu'elle est restée en réserve durant toute la phase d'action locale et peut dès lors être absorbée. Il est possible que cette absorption générale ne se fasse que par fractions par une série d'actions et de réactions locales déterminées successivement par des quantités suffisantes et nécessaires pour engendrer la vaso-constriction, phase d'action opérante locale suivie de la vasodilatation, phase d'action opérante générale. »

Mais cette explication n'est peut-être pas entièrement satisfaisante. On devrait observer en effet une action hypertensine tardive, tout au moins au moment où la vasodilatation locale permettrait au médicament de passer dans la circulation générale. Or, il est très fréquent de ne remarquer ni effet immédiat ni effet tardif. N'est-il pas vraisemblable que l'adrénaline se détruit peu à peu sur place par oxydation dans la période où elle se morfond à l'entrée des vaisseaux qu'elle s'est fermée elle-même. C'est précisément au moment où cette entrée lui serait de nouveau accessible, qu'elle-même aurait déjà épuisé ses forces vasoconstrictives et hypertensines.

C'est avec des succès au moins aussi variables qu'on a préconisé les injections intra-musculaires d'adrénaline. La plupart des auteurs ont constaté qu'elles ne donnaient rien ou presque rien. Batelli, pourtant, dit avoir observé une assez grande augmentation de pression pendant 15 à 20 minutes mais avec de fortes doses de 2 centigrammes. Melzer et Auer affirment également avoir obtenu des résultats plus ou moins constants.

Carnot et Jossérand injectant de l'adrénaline dans le bout périphérique d'une artère musculaire n'observent aucune hypertension et en concluent que l'adrénaline est détruite dans le muscle, cette manière de voir est confirmée par Livon. Frappé des difficultés d'interprétation des résultats variables obtenus, Patta fait des injections intra-musculaires chez le lapin et trouve que l'hypertension ne se produit pas. Examinant ces mêmes muscles entre 5 minutes et 2 heures après l'injection, il constate que leur extrait est devenu nettement hypertenseur alors que l'extrait musculaire sans adrénaline est doué d'un pouvoir dépresseur. Il en conclut que l'adrénaline ne se détruit pas dans le muscle mais qu'elle reste emprisonnée et inactive par la vaso-constriction locale intense qui l'empêche de passer dans le courant sanguin. Le processus inhibiteur qui intervient dans les injections intra-musculaires, serait donc le même que dans les injections hypodermiques.

Nous avons expérimenté les injections d'adrénaline dans le muscle et nos observations ont été en concordance avec celles déjà établies. Dans deux cas seulement il s'est produit une hypertension légère de 1 cm à 1 cm 5 une demi-heure environ après l'injection chez deux hommes. L'un d'eux n'avait réagi à aucun autre mode d'administration du médicament ; l'autre avait déjà présenté un peu d'hypertension à la suite d'une injection sous-cutanée.

A l'ingestion, à l'instillation rectale, à l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire ne se réduisent pas les modes d'introductions de l'adrénaline dans l'organisme. On emploie fréquemment aussi le sérum adrénaliné suivant la tech-

nique de Josué. De cette manière l'effet hypertensif est en général assez net et de grands services ont été ainsi rendus en particulier aux grands blessés pendant la guerre. Mais il serait peut-être assez délicat souvent de déterminer ce qui, dans cette heureuse action, revient respectivement à l'adrénaline et au sérum.

Quant à l'injection intra-veineuse, nous avons vu dans la première partie de ce travail ce que l'on peut en attendre. Malheureusement cette technique a été fortement déconseillée à la suite d'accidents immédiats (intoxication) ou éloignés (athérome artériel) qui en ont résulté. Elle reste donc généralement dans le domaine de l'expérimentation, bien qu'on puisse lui réserver une place d'exception dans l'arsenal thérapeutique de grande urgence.

A la suite des résultats extrêmement variables obtenus dans l'administration courante de l'adrénaline, on peut se demander si l'on ne s'est pas illusionné quelque peu sur les services rendus par ce médicament aux vertus expérimentales pourtant si merveilleuses et s'il n'y aurait pas lieu d'en modérer l'usage. Il convient cependant de ne pas négliger les effets encore mal expliqués que l'on peut en obtenir. De nombreux exemples d'addisonniens traités par des injections sous-cutanées d'adrénaline ne démontrent-ils pas que malgré l'inaction immédiate du médicament sur la tension artérielle, les malades peuvent voir leur état général notablement amélioré. Teissier et Schœffer présentent l'observation d'un addisonnien qui, sans aucune modification de tension, vit sa mélanoërmie et son asthénie s'atté-

nuer de façon frappante. Les cas semblables ne sont pas rares.

Quelquefois aussi, sans constater d'hypertension ou à la suite de chaque injection, on a vu s'élever le niveau de la tension artérielle après un traitement prolongé. « L'expérimentation et les observations anatomo-pathologiques démontrent, dit Josué, qu'il y a intérêt à prolonger suffisamment le traitement ; les extraits surrénaux de l'adrénaline exerçant en effet une action régénératrice sur les glandes surrénales. » Loeper et Crouzon ont observé de même l'hyperplasie des glandes surrénales chez le lapin et aussi chez un malade à la suite d'administration prolongée d'adrénaline. Parisot dans sa thèse de Nancy interprète ainsi les résultats : « Il semble que cette action comme celle de tous les extraits en général est double. En effet il faut faire intervenir tout d'abord une action propre de l'extrait injecté se produisant donc au bout du temps que nécessite habituellement la pénétration du liquide dans la circulation, action primitive due aux produits hypertenseurs que renferme le liquide injecté... Il y a ensuite une action secondaire éloignée, propre aux produits opothérapiques, aux extraits par stimulation de la glande. La première se produit rapidement, elle est passagère ; la seconde est plus lente et agit, non plus par elle-même, mais secondairement par l'hyperactivité de l'organe ; hyperactivité qu'elle entraîne tant que l'extrait est continué mais qui cesse peu après sa suppression. »

Cette action secondaire ne s'observerait que chez les malades dont les capsules surrénales présentent encore un cer-

tain état d'intégrité, leur permettant de réagir. Dans beaucoup de cas on s'explique pourtant encore assez mal pourquoi l'adrénaline qui, en injections sous-cutanées, par exemple, serait détruite avant d'avoir pu manifester ses propriétés hypertensives, aurait une résistance suffisante pour aller impressionner utilement les glandes surrénales.

---

## CONCLUSIONS

---

En injections intra-veineuses l'action hypertensine de l'adrénaline est hors de discussion. Elle a pour caractères d'être presque immédiate, élevée, éphémère et suivie assez souvent d'une légère hypotension. Des doses minimales suffisent pour obtenir ces résultats. Avec des doses plus faibles encore l'hypertension peut être remplacée par une légère hypotension.

Prise par la bouche l'adrénaline ne provoque habituellement aucun effet sur la pression artérielle. Lorsque de loin en loin on constate de l'hypertension celle-ci est légère et se manifeste plus tardivement. Rarement on peut obtenir une faible hypotension.

Action moins marquée encore par la voie rectale.

En injections sous-cutanées ou intra-musculaires les résultats positifs sont plus fréquents, un tiers des cas environ, mais beaucoup moins nets cependant que par la voie intra-veineuse. L'augmentation ne dépasse guère 2 à 3 centimètres et dure environ 4 heures. Ce n'est qu'except-

tionnellement qu'on<sup>®</sup> peut voir survenir une forte hypertension accompagnée parfois de phénomènes toxiques.

A la dose de 1 milligramme, en dehors des injections intra-veineuses l'adrénaline manifeste donc des propriétés hypertensives très inconstantes, sans qu'on puisse toujours en trouver les raisons dans la qualité du produit ou la catégorie de malades soumis à la médication.

Le fait que l'hypertension obtenue parfois est légère et que de l'hypotension peut même se manifester incite à penser que des doses plus massives donneraient des résultats plus constants mais ne seraient pas sans danger.

*Vu : Le Président de la thèse :*

P. CARNOT.

*Vu : Le Doyen :*

H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer,

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

P. APPEL.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- BATELLI. — Toxicité de l'adrénaline en injections intra-veineuses.  
— Société de biologie, 15 novembre 1902.
- » — Transformation de l'adrénaline *in vitro*. — Société  
de biologie, 13 décembre 1902.
- » — Transformation de l'adrénaline dans l'organisme. —  
Société de biologie, 27 décembre 1902.
- BENNETT. — Subcutaneous adrénalin. — British. méd. de Lon-  
dres, 1913, p. 550.
- BIEDL. — Action de l'extract des capsules surrénales sur la  
pression sanguine. — Semaine médicale, 1896,  
page 87.
- BINET. — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire.  
Presse médicale, 2 avril 1917.
- » — Action de l'adrénaline sur le tube gastro-intestinal. —  
Presse médicale, 5 août 1918.
- ROINET. — Danger de l'adrénaline dans certains cas de maladie  
bronzée d'Addison. — Société de biologie, 17  
novembre 1903.
- BOY-TESSIER — L'adrénaline dans l'hypotension cardio-vas-  
culaire. — Réunion biologique de Marseille,  
16 mai 1905.
- » — Durée de l'action de l'adrénaline. — Réunion  
biologique de Marseille, 20 juin 1905.

CAMUS et LANGLOIS. — Pression artérielle et capsules surrénales. — Société de biologie, 3 mars 1900.

W. B. CANNON et LYMAN. — Les effets hypotenseurs de l'adrénaline. — American journal of physiology, 1<sup>er</sup> mars 1913.

CARNOT. — Opothérapie, 1910.

CARNOT et JOSSERAND. — Sur la valeur hœmostatique de l'adrénaline. — Société de biologie, 29 nov. 1902.

» — Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. — Soc. de biol., 20 déc. 1902.

» — Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline, 10 janvier 1903.

GALLAVARDIN. — La tension artérielle en clinique, 1920.

GLEY. — Physiologie, p. 660-661.

» — Les sécrétions internes, 1920.

GRASSET. — Tentative d'empoisonnement par la solution d'adrénaline à 1 p. 1.000. — Société médicale des hôpitaux de Paris, 27 juillet 1917.

JOSSERAND. — Contribution à l'étude physiologique de l'adrénaline. — Thèse, Paris, 1904, n° 173.

JOSUÉ. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. — Société de biologie, 14 nov. 1903.

» — Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeut. — Société méd. des hôpitaux, 22 déc. 1905.

» — Sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. — Société méd. des hôp., 21 mai 1909.

» — Emploi de l'adrénaline en thérapeutique. — Presse médicale, 5 mars 1919.

» — Traitement de l'insuffisance surrénale. — Paris médical, 6 janvier 1917.

LANGLOIS. — Du foie comme organe destructeur de la subs-

- tance active des capsules surrénales, 12 juin 1897.
- » — Action des agents oxydants sur l'extrait de capsules surrénales. — 29 mai 1897.
- » — Les capsules surrénales, 1897. — Extrait du Tome IV des trav. de laborat. de physiologie de M. Charles Richet.
- LANGLOIS et DESBOUIS. — Adrénaline et circulation pulmonaire. — Société de biologie, 27 avril 1912.
- LEPINE. — Sur l'action de l'extrait de C. S. — Semaine médicale, 18 fév. 1903.
- LESNÉ et DREYFUS. — De l'adrénaline en ingestion. — Société de biologie, 26 oct. 1912.
- » — De l'absorption au niveau du gros intestin. — La clinique, 2 mai 1913.
- LERMOYEZ. — Un grand médicament de l'avenir. — Presse médicale, 7 mai 1902.
- LIVON. — Que devient l'adrénaline dans l'organisme. — Société de biologie, 15 mars 1904.
- » — Destruction de l'adrénaline dans l'organisme. — Société de biologie, 21 juin 1904.
- LÉPER. — Act. de l'adrénaline sur les organes hématopoïétiques et l'appar. cardio-vasculaire. — Soc. de biol., 21 nov. 1903.
- LÉPER et CROUZON. — Action de l'adrénaline sur le sang. — 14 nov. 1903.
- LÉPER, DUBOIS et WAGNER. — De l'action de l'adrénaline sur le cœur, étudiée par la radioscopie. — Soc. de biol., 26 janv. 1918.
- LUCIEN et PARISOT. — Glandes surrénales et organes chromaffines. — 1903.
- MARTINET. — A quelles doses il faut prescrire l'adrénaline. — Presse médicale, 9 fév. 1910.

- MERTZER et AUER. — Ueber die resorption aus den muskeln. — Zentral blatt of physiologie, n. 225, an. 1905.
- MOUSSET. — Note sur l'adrénaline. — Soc. de biol., 20 déc. 1902.
- MUNCH. — Semaine médicale, 18 mars 1903.
- OPPENHEIM et LÉPER. — La médication surrénale, p. 19.
- PARI. — Action locale de l'adrénaline sur les parois des vaisseaux. — Archives ital. de biol. 1906, p. 209.
- PARISOT. — Pression art. et gl. à secrét. internes. — Thèse de Nancy, 1907, p. 43.
- » — Action hémolytique de l'adrénaline. — Société de biol., 20 janv. 1912.
- PATTA. — Observations sur les injections hypodermiques et intramuscul. d'adrénaline. — Archives ital. de biologie, 1906, tome 46, p. 463.
- PRON. — Variation de la press. artér. et de l'amplitude des puls. dans la station debout et dans le décubitus. — Soc. de biol., 6 juil. 1918.
- L. RENON et LOUSTE. — Sur l'act. de l'adrénaline dans les hémopt. et les hématomésés. — Société méd. d. hôp., 21 nov. 1902.
- ROUTHIER. — Les données récentes sur les propriétés biologiques de l'adrénaline. — Thèse de Paris, 1919.
- ROGER. — Les substances hypotensives des caps. surrén. — Soc. de biol., 16 juil. 1910.
- » — Quelques recherches récentes sur les fonctions des caps. surrén. — Presse médic., 22 nov. 1917.
- SCHAEFFER. — Les glandes à sécrétion interne.
- E. SERGENT. — Posologie et mode d'administration de l'adrénaline. — Journ. de méd. et de chir., 10 oct. 1917.
- SOUQUES et MOREL. — Du traitement de l'hémoptysie par l'adrénaline. — Soc. médic. des hôp., 14 nov. 1902.
- TEISSIER et SCHAEFFER. — Syndrome d'Addison — opothéra-

pie — pression artér. avant et pendant l'opothérapie. — Soc. méd. des hôp., 26 fév. 1909.

DE VGS et KOCHMAN. — De la rapidité avec laquelle le principe act. des caps. surrén. donné en inject. intra-vein. disparaît du sang. — Archives intern. de pharmacodynamie, 1905, p. 80.

---

## TABLE

---

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Avant-Propos.....                                                  | 9  |
| Action sphymogénétique de l'adrénaline .....                       | 11 |
| Action de l'adrénaline suivant la voie d'adminis-<br>tration ..... | 19 |
| Conclusion .....                                                   | 33 |
| Bibliographie.....                                                 | 35 |



